

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SILMARA REGINA FURTADO FREIRE

ANEMIA FALCIFORME: ASPECTOS GERAIS

VOTORANTIM

2011

SILMARA REGINA FURTADO FREIRE

ANEMIA FALCIFORME: ASPECTOS GERAIS

Trabalho de Conclusão de curso para
obtenção do título de pós-graduação
em Genética apresentado à
Universidade Federal do Paraná -
UFPR.

Orientadora: Prof^a Dr^a Patrícia Dalzoto

VOTORANTIM

2011

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais, pelo exemplo de coragem, simplicidade e persistência em suas metas, onde aprendi com eles a persisti naquilo que queremos, lutando pelos nossos ideais.

Ao meu marido, filhos e meus queridos amigos, que me ajudaram inúmeras vezes, mostrando verdadeiramente um amor incalculável.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que iluminou o meu caminho durante esta caminhada. Agradeço também ao meu esposo, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades, quero agradecer também aos meus filhos, que compreenderam nas horas que precisei dedicar no meu trabalho, ajudando iluminar meus pensamentos, de maneira especial, para que eu ampliasse meus conhecimentos. E não deixando de agradecer de forma grata e grandiosa à minha orientadora Prof^a Dr^a Patrícia Dalzoto pelo carinho e atenção.

“Viver significa lutar.”

(Sêneca)

RESUMO

Atualmente, a anemia falciforme é uma das doenças hereditárias mais comuns no mundo e é amplamente estudada. É causada por uma mutação no gene β , que produz uma mudança estrutural na molécula da hemoglobina. Assim, há a polimerização das moléculas de HbS (produtos da mutação), devido à acidose e desidratação e, especialmente, baixa tensão de oxigênio. Os glóbulos vermelhos têm forma de foice, e produzem vaso-occlusão e outras graves consequências. As manifestações clínicas são anemia, dor e disfunção de múltiplos órgãos. A hidroxiuréia é utilizada como tratamento. Na gravidez, a anemia falciforme é uma doença que causa risco materno-fetal. É necessário ter uma compreensão completa da doença para desenvolver terapias eficazes contra os alvos fisiopatológicos e específicos.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Hemoglobina S; Anemia.

ABSTRACT

Currently, sickle cell anemia is one of the most common hereditary diseases in the world and it is widely studied. It is caused by a mutation in the β gene, that produces a structural change in the hemoglobin molecule. So, there is the polymerization of HbS molecules (products of the mutation) due to acidosis and dehydration, and especially low oxygen tension. The red blood cells have sickle-shaped, and produce vaso-occlusion and other severe consequences. The clinical manifestations are anemia, pain and multiple organ failure. The hydroxyurea is used as treatment. In pregnancy, sickle cell anemia is a condition that causes maternal-fetal risk. It's necessary to have a full understanding of this disease to develop effective therapies against the pathophysiological and specific targets

Key words: Sickle cell anemia; Hemoglobin S, Anemia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1. Hemácia com morfologia alterada devido à anemia falciforme | 13 |
| Figura 2. Hemácias com morfologia alterada pela anemia falciforme | 14 |
| Figura 3. Evento de Anemia Falciforme com Bloqueio Arterial..... | 20 |
| Figura 4. Necrose do fêmur (cabeça) devida à anemia falciforme | 21 |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 10 |
| 2. OBJETIVOS | 11 |
| 3. METODOLOGIA | 12 |
| 4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 13 |
| 4.1. DEFINIÇÃO DA ANEMIA FALCIFORME | 13 |
| 4.2. ASPECTOS GENÉTICOS..... | 14 |
| 4.2.1. Traço Falciforme..... | 16 |
| 4.3. INCIDÊNCIA DA ANEMIA FALCIFORME | 16 |
| 4.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA ANEMIA FALCIFORME..... | 17 |
| 4.4.1 Inflamação e adesão celular ao endotélio vascular | 19 |
| 4.4.2 Hiperplasia medular reativa..... | 20 |
| 4.4.3 Anemia | 20 |
| 4.4.4. Infartos ósseos..... | 21 |
| 4.4.5. Dor | 21 |
| 4.4.6. Osteomielite..... | 22 |
| 4.4.7. Insuficiência de múltiplos órgãos..... | 22 |
| 4.5. DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME | 23 |
| 4.6. IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS..... | 23 |
| 4.7. ANEMIA FALCIFORME E GRAVIDEZ | 23 |
| 4.7.1 Contracepção na doença falciforme..... | 23 |
| 4.7.2 Gestação na doença falciforme..... | 24 |
| 5. TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME..... | 26 |
| 6. CONCLUSÃO | 27 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 28 |

1. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é uma anemia hemolítica hereditária, caracterizada pela presença de células vermelhas com formato anormal (forma de foice), que são removidas da circulação e destruídas. A alteração de base nas células vermelhas é a presença de uma hemoglobina anormal (HbS), que quando desoxigenada, se torna relativamente insolúvel, formando agregados que distorcem sua forma e impedem seu fluxo no interior dos vasos sanguíneos (LONERGAN; CLINE; ABBONDANZO, 2001).

A falcização ou afoiçamento das hemácias, fenômeno característico da AF, além de causar anemia hemolítica crônica, ainda é responsável pela obstrução de vasos sanguíneos, com conseqüentes crises de dor, infarto e necrose de diversos órgãos, como ossos e articulações, baço, pulmões e rins, entre outros. A anemia falciforme é uma doença crônica, incurável, embora tratável, e que geralmente traz alto grau de sofrimento aos seus portadores, os quais merecem atenção especial do ponto de vista médico, genético e psicossocial (DE PAIVA E SILVA; RAMALHO; CASSORLA, 1993).

Este trabalho tem o objetivo de expor e analisar a anemia falciforme à partir de estudos e levantamentos bibliográficos em livros sobre o assunto e artigos científicos.

2. OBJETIVOS

Realizar uma revisão bibliográfica com a finalidade de fazer um comparativo entre as diversas fontes de conhecimento sobre anemia falciforme analisando os aspectos mais importantes em relação aos sinais clínicos e tratamento em pacientes normais e gestantes.

3. METODOLOGIA

Os artigos analisados foram obtidos através da busca computadorizada de publicações sobre o assunto entre 2005 e 2011, nos continentes sul-americano, norte-americano e europeu, via internet na base de dados online Scielo e utilizando as seguintes palavras-chave e o cruzamento entre elas: anemia falciforme, hemoglobina S e anemia.

Na seleção dos artigos foram considerados aqueles provenientes de revisões, estudos clínicos, além de análises de estudos de casos relevantes. Foram utilizados livros publicados no Brasil, disponíveis em bibliotecas.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. DEFINIÇÃO DA ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme é uma doença hereditária monogênica causada pela mutação do gene da globina beta da hemoglobina, originando uma hemoglobina anormal, a hemoglobina S (HbS), que substitui a hemoglobina A (HbA) nos indivíduos afetados e modifica a estrutura físico-química da molécula da hemoglobina no estado desoxigenado (LAGUARDIA, 2006).

Segundo Zago e Pinto (2007) as cadeias de alterações que ligam o defeito molecular às manifestações clínicas nos pacientes com doenças falciformes devem ser consideradas em três níveis:

- a) moléculas e células
- b) tecidos e órgãos
- c) organismo completo (o paciente)

Cada um desses níveis implica vias preferenciais, por exemplo: desoxigenação leva à polimerização da hemoglobina S (HbS), que leva à falcização das hemácias (Figuras 1 e 2) e numerosos fatores condicionantes que podem intensificar ou diminuir os efeitos, gerando uma impressionante variabilidade clínica.

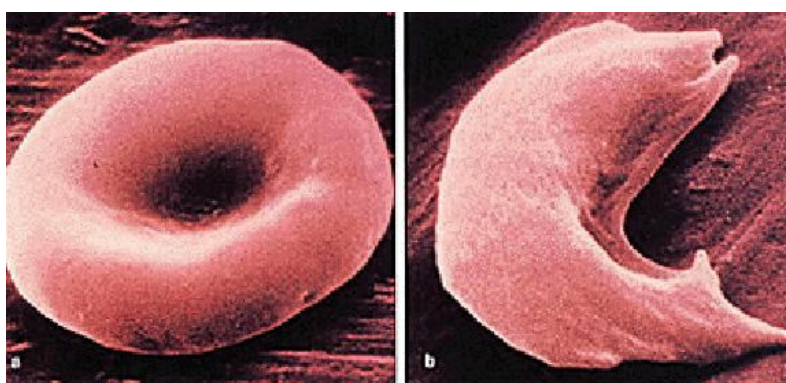


Figura 1. Hemácia com morfologia alterada devido à anemia falciforme.

Fonte: http://bioblogcuriosidades.blogspot.com/2010_06_23_archive.html

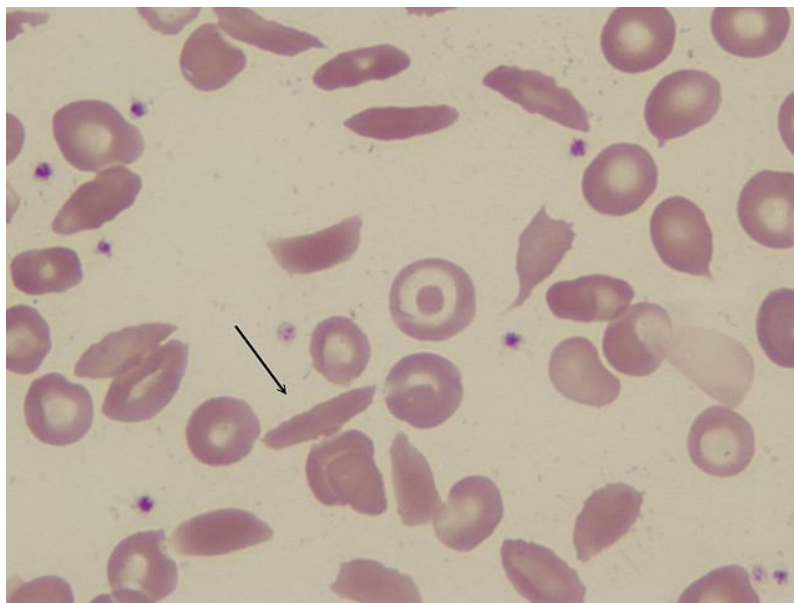


Figura 2. Hemácias com morfologia alterada pela anemia falciforme.

Nota. Observa-se uma anomalia hereditária em que os eritrócitos apresentam a forma de foice (eritrócitos falciformes, ou drepanócitos), ocorrem na anemia falciforme ou drepanocítica, produzida pela hemoglobina S.

Fonte: <http://www.biomedicina3l.com/2010/09/pecilocitose-eritrocitica.html>

4.2. ASPECTOS GENÉTICOS

A hemoglobina A (HbA) é formada por duas cadeias α e duas cadeias β^A ($2\alpha 2\beta^A$), sintetizadas por genes localizados nos cromossomos humanos 16 e 11, respectivamente. Cada cadeia α possui 141 aminoácidos e cada cadeia β^A possui 146 aminoácidos. A HbS teve sua origem a partir de uma única mutação genética – a mutação S, que ocorreu há milhares de anos e que afetou apenas as cadeias β da HbA, ficando as cadeias α intactas ($2\alpha 2\beta^S$). Mais especificamente, houve uma mudança em apenas um dos nucleotídeos que compõem o gene β^A responsável pela síntese das cadeias β da HbA, originando o gene β^S . Essa alteração ocorreu no sexto códon do gene e resultou na troca do aminoácido ácido glutâmico por valina ($\beta^6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$) na molécula da HbS (ZACO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

A polimerização da HbS aumenta a viscosidade e promove eventos vaso-oclusivos e hemolíticos nos pacientes com DF, os quais podem desencadear complicações trombóticas futuras (LOGETTO, 1999).

Em geral, os pais são portadores assintomáticos de um único gene afetado (heterozigotos), produzindo HbA e HbS (AS) e transmitem o gene alterado para a criança, que assim recebe o gene anormal em dose dupla (homozigoto SS), situação que caracteriza a anemia falciforme. A heterozigose para hemoglobina S define uma situação relativamente comum, mas clinicamente benigna. Além disso, o gene da HbS pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD) e beta-talassemia, entre outras, gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas, respectivamente, hemoglobinopatia SC, hemoblobinopatia SD e S/beta-talassemia (LAGUARDIA, 2006).

Segundo Zago e Pinto (2007), os principais fatores que podem influenciar o fenótipo das doenças falciformes são:

- a. O genótipo da doença: homozigose para HbS (anemia falciforme) ou genótipos compostos do tipo HbS/HbC, HbS/beta-talassemia, HbS/HbD;
- b. Fatores genéticos que podem influenciar no processo de polimerização da HbS, no fenômeno de falcização e na hemólise;
- c. Outros fatores genéticos que podem alterar a resposta individual à doença, a suas complicações ou ao tratamento;
- d. Fatores ambientais como o local onde vive o paciente, prevalência de doenças infecto-contagiosas, condições socioeconômicas e acesso à assistência médica.

Assim, um distúrbio monogênico no nível molecular, causado por uma mutação única, produz uma doença multifatorial quando considerado no contexto clínico, que se expressa por uma grande diversidade de fenótipos.

De acordo com Schonog (2004) embora a presença de células falcizadas seja indispensável para a ocorrência da doença, outros fenômenos, causados por outros genes que não o mutado, chamados genes epistáticos, têm papel importante neste processo. Os diferentes efeitos epistáticos que modulam a AF, a presença de determinantes genéticos no complexo do gene da cadeia e a coexistência da talassemia α têm sido bastante estudados. Os determinantes genéticos no complexo do gene da cadeia provavelmente interferem na expressão dos genes e, conseqüentemente, na produção de hemoglobina fetal (HbF).

Algumas características genéticas têm grande importância na gravidade clínica da doença, porque determinam a concentração intracelular de HbS. A elevada concentração de HbS é essencial para que a polimerização da HbS se inicie e se propague rapidamente, provocando a falcização e os fenômenos celulares que desencadeiam as lesões tissulares. Assim, genótipos que produzem uma menor concentração de HbS ou uma elevação de HbF (que não interage com as moléculas de HbS) dificultam a polimerização e a falcização, reduzindo a gravidade e intensidade das manifestações clínicas. Por esses motivos, o quadro é mais grave na anemia falciforme e na $S\beta^0$ -talassemia sem níveis elevados de HbF (ou seja, HbF < 10%), enquanto os quadros mais leves são aqueles com elevação da HbF e $S\alpha^+$ -talassemia (ZAGO; PINTO, 2007).

4.2.1. Traço Falciforme

O traço falciforme – heterozigose para o gene da hemoglobina S – constitui uma condição relativamente comum e clinicamente benigna em que o indivíduo herda de um dos pais o gene para a hemoglobina A e do outro o gene para a hemoglobina S. O gene da HbS tem uma ampla distribuição nos vários continentes, sendo mais elevada nos países da África equatorial, Arábia, Índia, Israel, Turquia, Grécia e Itália. Nesses países, a prevalência pode chegar a até 50% em algumas regiões. No Brasil, a frequência do traço falciforme varia de 2% a 8%, conforme a intensidade da população negra em cada região (ZAGO, 2001).

Os sinais clínicos do traço falciforme somente ocorrem sob condições que propiciam o processo de falcização, como hipóxia, acidose e desidratação (MURAO; FERRAZ, 2007).

4.3. INCIDÊNCIA DA ANEMIA FALCIFORME

A HbS é originária prevalentemente da África e foi introduzida no Brasil pela imigração forçada de africanos. Através da miscigenação, sua dispersão foi favorecida, sendo o traço (heterozigose) e a doença encontrados tanto em não negros como em brancos. A hemoglobina S é uma mutação no gene da globina

beta, na qual o sexto aminoácido da cadeia, o ácido glutâmico, é substituído pela valina, alterando a estrutura da molécula (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

No campo da saúde pública, a ênfase na anemia falciforme como doença étnico-racial apóia-se em três aspectos relacionados a essa patologia que caracterizariam uma maior suscetibilidade da população negra e parda: origem geográfica, etiologia genética e as estatísticas de prevalência (LAGUARDIA, 2006).

Segundo Mousinho-Ribeiro *et al.* (2008) a anemia falciforme está entre as doenças genéticas mais comuns e mais estudadas em todo o mundo. Cançado e Jesus (2007) afirmam que a doença falciforme é um dos distúrbios mais freqüentes no Brasil e no mundo. Estima-se que existam no Brasil de 25 mil a 30 mil portadores de doença falciforme e que surjam, anualmente, 3.500 novos casos.

A hemoglobina S (HbS) é uma das alterações hematológicas hereditárias de maior freqüência. No Brasil, a prevalência do traço falciforme (HbAS) varia de 2% a 8%. Com esta freqüência gênica, estima-se, no Brasil, a existência de mais de dois milhões de portadores do traço falciforme (MURAO; FERRAZ, 2007).

4.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA ANEMIA FALCIFORME

As manifestações clínicas das doenças falciformes derivam diretamente da anormalidade molecular representada pela presença da hemoglobina S (HbS). As hemoglobinas A (HbA) e fetal (HbF), mesmo em concentrações elevadas, não formam estruturas organizadas dentro das hemácias, quer quando oxigenadas ou desoxigenadas. As moléculas de HbS, por outro lado, quando desoxigenadas, se organizam em longos polímeros de filamentos duplos, que por sua vez se associam em feixes com um duplo filamento central rodeado de seis filamentos duplos de polímeros. Esses feixes de “cristais” dentro das hemácias podem ser vistos à microscopia eletrônica e determinam as deformações das células. A deformação mais conhecida é provocada por feixes de polímeros se organizando mais ou menos paralelamente, dando à hemácia uma forma alongada conhecida por “hemácia em foice” ou “falcizada”, embora as hemácias anormais possam assumir um amplo espectro de alterações morfológicas (ZAGO; PINTO, 2007).

De acordo com o MINISTÉRIO DA SAÚDE (2002) as manifestações clínicas da doença costumam ocorrer a partir dos primeiros seis meses e estendem-se durante toda a vida do paciente, apresentando grande variabilidade.

A elevada letalidade, que abrange especialmente os jovens, reflete a gravidade da doença (LOUREIRO, 2005).

De acordo com Brugnara (2006), a sequência que causa a deformação dos eritrócitos discóides em falcizados altera a funcionalidade da bomba Na^+/K^+ , com conseqüente perda de potássio e água, tornando os eritrócitos mais densos e favorecendo o aumento de polímeros de HbS. Ocorre também a elevação da concentração intracelular de cálcio, pela falência da bomba de $\text{Ca}^{2+}/\text{ATPase}$ e, conseqüentemente, aumento da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) da desoxi-HbS. Todas essas alterações diminuem a capacidade da permeabilidade celular. A contínua alteração da morfologia dos eritrócitos com HbS provoca lesões crônicas da membrana celular, a ponto de o eritrócito tornar-se irreversivelmente falcizado, acentuando os problemas não só em nível celular como também em nível circulatório. Dentre as alterações da membrana têm-se os seguintes eventos: rearranjo das proteínas espectrina-actina, diminuição de glicoproteínas, geração de radicais livres, externalização da fosfatidilserina (FS) e aceleração da apoptose, em virtude do aumento da atividade citosólica de cálcio (Ca^{2+}).

Segundo Ataga (2003), em nível circulatório, a alteração da plasticidade normal dos eritrócitos desencadeada pelos efeitos polimerizantes da HbS torna os eritrócitos falcêmicos com maior possibilidade de aderirem ao endotélio vascular. As proteínas plasmáticas, como o fator de Von Willebrand, trombospondina, fibrinogênio e fibronectina, também participam da ligação dos eritrócitos falcêmicos às células endoteliais. Como conseqüência da elevada adesividade do eritrócito falcêmico ao endotélio vascular ocorre a estase venosa, que desencadeia a hipóxia tecidual, levando mais moléculas de HbS ao estado de desoxi-HbS, exacerbando uma situação circulatória já desfavorável e, assim, lesando os tecidos perfundidos por esses capilares. Os tecidos mal perfundidos sofrem infartos, com necrose e formação de fibrose, principalmente no baço, medula óssea e placenta.

Lubin (1997) afirma que existem muitas evidências de que as plaquetas circulantes em pacientes com DF estão cronicamente ativadas, podendo, assim, contribuir para o estado "hipercoagulável" observado na anemia falciforme.

Segundo Aslan e Freeman (2007), a alteração qualitativa traduz-se por um estado de ativação plaquetária que parece estar relacionada com um número elevado de megacariócitos circulantes e um aumento da concentração de alguns agonistas plaquetários, como a adrenalina, trombina e adenosina difosfato (ADP).

A concentração máxima de HbF no sangue de um indivíduo com idade superior a seis meses é variável (de 1% a 2%), dependendo do método usado para sua avaliação, e está restrita a poucos eritrócitos identificados por células-F. Cerca de 3% a 7% dos eritrócitos contêm HbF, e cada um deles tem 4 a 8 picogramas (pg) de HbF juntamente com 22 a 26 pg de HbA. O número de células-F de um indivíduo está sob controle genético, embora não se saiba se esse controle seja do tipo monogênico ou poligênico (NAOUM, 2000).

4.4.1 Inflamação e adesão celular ao endotélio vascular

Zago e Pinto (2007) explicam que a adesão de eritrócitos ao endotélio vascular é provavelmente o mecanismo primário pelo qual as alterações moleculares que ocorrem na hemácia são transmitidas aos tecidos. Essa adesão, como foi dito, pode causar obstrução e hipóxia local, com agravamento da falcização, ao mesmo tempo em que desencadeia os fenômenos inflamatórios, que serão mais intensos se houver necrose de tecidos (Figura 3).

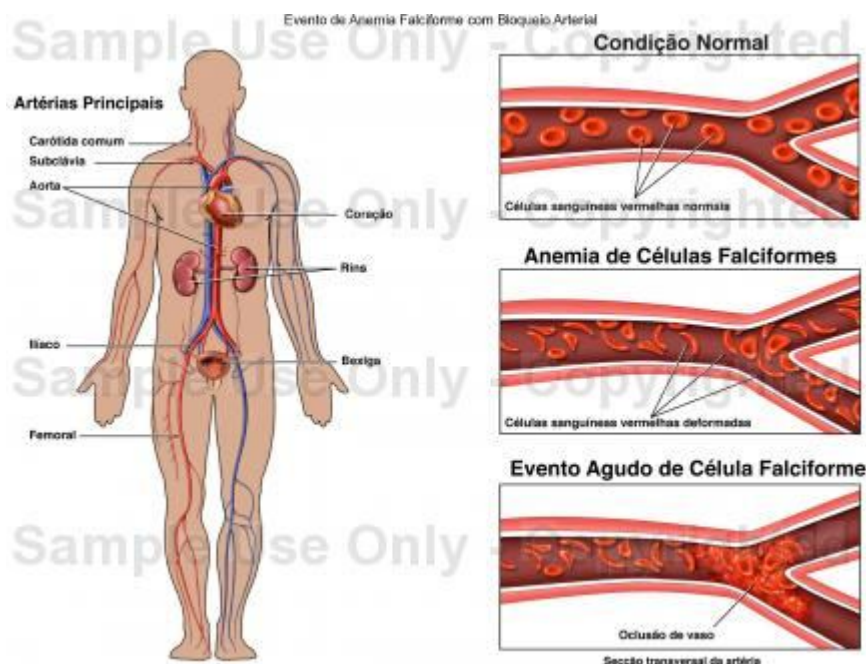


Figura 3 – Evento de Anemia Falciforme com bloqueio arterial

Fonte: <http://www.patientedlibrary.com/generateexhibit.php?ID=27581&TC=&A=1266>

4.4.2 Hiperplasia medular reativa

Segundo YANAGUIZAWA *et al.* (2008), nos pacientes com anemia falciforme, o espaço medular tende a preservar a medula vermelha, podendo sofrer expansão devida ao aumento da demanda hematopoiética causado pela anemia.

4.4.3 Anemia

A principal causa da anemia nesses pacientes é a menor sobrevivência das hemácias; trata-se, pois, de anemia hemolítica, com aumento da bilirrubina indireta, hiperplasia eritróide da medula óssea e elevação dos reticulócitos. No entanto, além da hemólise, outros fatores podem contribuir para a gênese da anemia ou agravá-la: carência de folato, insuficiência renal, crises aplásticas e esplenomegalia (ZAGO; PINTO, 2007).

NAOUM (1997) afirma que a anemia hemolítica representa um dos primeiros sintomas da AF e é ocasionada pelo declínio dos níveis de hemoglobina fetal (HbF)

que se verifica após o sexto mês de vida pós-natal. A HbF é um importante fator de proteção contra fenômenos de falcização, em virtude de possuir maior afinidade pelo oxigênio.

Os sintomas e consequências da anemia, no entanto, fazem parte da evolução das doenças falciformes, em especial dos homozigotos: retardo da maturação sexual, sobrecarga cardíaca com insuficiência cardíaca na terceira década de vida e contribuição para a gênese das úlceras de perna (ZAGO; PINTO, 2007).

4.4.4. Infartos Ósseos

O infarto ósseo pode manifestar-se clinicamente com dor, edema e eritema locais ou pode ser silencioso, sendo o achado de imagem acidental (Figura 4). Nos casos sintomáticos, febre e leucocitose também podem estar presentes, dificultando o diagnóstico diferencial com processos infecciosos (YANAGUIZAWA *et al.*, 2008).



Figura 4 - Necrose do fêmur (cabeça) devida à anemia falciforme

Fonte: www.anemiafalciforme.hpg.com.br

4.4.5. Dor

A dor no paciente falciforme pode ser um sintoma agudo ou crônico. No quadro agudo, a dor está associada à isquemia tecidual aguda causada pela vaso-occlusão. A topografia mais frequentemente relatada abrange membros inferiores e

superiores. Em casos mais graves, a dor em região torácica é acompanhada de febre, dispnéia e hipoxemia caracterizam a síndrome torácica aguda, complicação aguda com maior índice de mortalidade na doença falciforme. No quadro agudo, o controle rápido da dor é essencial para interromper o processo vaso-oclusivo. A escolha do analgésico a ser administrado dependerá da intensidade da dor. Escalas subjetivas de dor, em que o paciente pontua sua dor de 1 a 10, são aplicadas na maioria dos serviços especializados no atendimento desses pacientes. Nos casos mais leves, analgésicos como dipirona e paracetamol são administrados por via oral e, em casos mais graves, o uso de opióides endovenosos como a morfina se faz necessário. Nos casos moderados e graves, a hidratação endovenosa com salina 0,9% é utilizada para reduzir a viscosidade sangüínea e corrigir possível desidratação, que favorecem a falcização das hemácias, enquanto a hidratação oral deve ser estimulada nos casos leves (ZAGO; PINTO, 2007).

4.4.6. Osteomielite

A susceptibilidade aumentada a infecções dos pacientes com anemia falciforme, incluindo a osteomielite, está relacionada a vários mecanismos (hipoesplenismo, alteração do sistema complemento e áreas de necrose óssea). Embora menos comum que os infartos ósseos, o diagnóstico diferencial entre essas duas condições é frequentemente difícil, pois como mencionado anteriormente, nas duas condições o paciente pode apresentar dor, edema, eritema, febre e alterações sangüíneas (YANAGUIZAWA *et al.*, 2008).

4.4.7. Insuficiência de múltiplos órgãos

Segundo Zago e Pinto (2007), a evolução das doenças falciformes é marcada por um amplo espectro de complicações clínicas, que atingem a maioria dos órgãos e aparelhos. Algumas dessas complicações não reduzem a expectativa de vida do paciente, embora possam comprometer consideravelmente a qualidade de vida: úlceras de pernas, retinopatia, necrose óssea (especialmente da cabeça do fêmur),

cálculos de vesícula. Outras alterações, no entanto, comprometem diretamente a função de órgãos vitais e estão diretamente associadas a risco de vida.

4.5. Diagnóstico da Anemia Falciforme

A eletroforese de hemoglobina é um exame laboratorial específico para o diagnóstico da anemia falciforme. No entanto, os métodos de diagnóstico por imagem também são importantes no manuseio de pacientes com anemia falciforme, sobretudo na avaliação das freqüentes complicações musculoesqueléticas (YANAGUIZAWA *et al.*, 2008). A total compreensão desta doença permitirá a descoberta de terapias contra alvos fisiopatológicos específicos (FIGUEIREDO, 2007)^b. A ressonância magnética é de grande valia na detecção precoce das alterações osteoarticulares, além de contribuir para monitoramento e acompanhamento das infecções, podendo também detectar alterações em partes moles, como infartos musculares (YANAGUIZAWA *et al.*, 2008).

4.6. Implicações terapêuticas

Apesar de inúmeras evidências laboratoriais da hipercoagulabilidade observada nos pacientes com DF, estudos clínicos utilizando agentes anticoagulantes e antiplaquetários não têm mostrado nenhum benefício convincente na prevenção ou tratamento de complicações vaso-oclusivas. Até o presente momento, as investigações clínicas com esses agentes têm sido limitadas (STYPULKOWSKI; MANFREDINI, 2010).

4.7. ANEMIA FALCIFORME E GRAVIDEZ

4.7.1 Contracepção na doença falciforme

A gestação na doença falciforme frequentemente conduz à morbidade materno-fetal significativa. Por essa razão a contracepção, ao permitir a realização

de planejamento familiar adequado, constitui fator importante no cuidado à saúde de mulheres com a doença (WHO, 2004).

O uso de hidroxiuréia deve ser descontinuado três a seis meses antes da gestação devido aos seus possíveis efeitos teratogênicos (ROBERTS, 2003).

4.7.2 Gestação na doença falciforme

Segundo Zanette (2007), na doença falciforme, a gestação é uma situação de risco materno-fetal elevado, necessitando abordagem multidisciplinar, com o objetivo de reduzir as consequências danosas da anemia hemolítica crônica e da vaso-oclusão, típicas da doença.

O impacto da anemia falciforme é significativo para a saúde das mulheres, sobretudo no período reprodutivo, pois apresentam riscos de abortamentos, necrose da cabeça do fêmur e complicações no parto, principalmente por eclampsia. A doença em geral provoca uma gravidez de risco e com um índice mais alto de natimortos (CORDEIRO; FERREIRA, 2009).

As gestantes com anemia falciforme estão sob maior risco de desenvolver parto prematuro, sendo que 30% a 50% evoluem para o parto antes de completar 36 semanas de gestação. A idade gestacional média na ocasião do parto é de 34 semanas nesses indivíduos (TRAMPONT *et al.*, 2004).

Zanette (2007) expõe que a causa mais comum de morbidade na gestação da doença falciforme são as crises dolorosas, além de outras complicações como infecções pré e pós-parto (especialmente a pielonefrite e as pneumonias), piora da anemia, restrição do crescimento fetal, parto prematuro, natimortalidade, abortamentos espontâneos, agravamento das lesões ósseas e da retinopatia, baixo peso ao nascimento e pré-eclâmpsia. As complicações ocorrem com maior frequência no terceiro trimestre da gestação, tanto nas pacientes SS quanto nas SC. Sempre que possível, os fatores precipitantes mais frequentes das crises álgicas devem ser afastados, como desidratação, exposição ao frio, exercícios físicos extenuantes e *stress*.

O acompanhamento dessas doentes por equipes multidisciplinares e a adoção de medidas como a pesquisa sistemática de hemoglobinas anormais entre as gestantes em locais com incidência elevada do gene da hemoglobina S, o

cuidado pré-natal criterioso, a realização regular de exames ultra-sonográficos para acompanhar o desenvolvimento fetal, a instituição de medidas educativas para as pacientes, incluindo orientação nutricional, com o objetivo de estimular o autocuidado, o uso regular de ácido fólico, a capacitação das equipes de saúde visando disseminar o conhecimento sobre a doença e seu manejo correto, além do acesso das pacientes ao aconselhamento genético, podem contribuir para a redução da morbidade e mortalidade materno-fetais em gestantes com a doença falciforme (ZANETTE, 2007).

5. TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

Na anemia falciforme não existe tratamento específico; assim, a melhora da sobrevida e da qualidade de vida desses pacientes se baseia em medidas gerais e preventivas (BRAGA, 2007).

A hidroxiuréia é um agente citotóxico que causa vários efeitos nos pacientes com anemia falciforme, tais como: aumento da produção de HbF, aumento do volume corpuscular médio, aumento da hidratação do glóbulo vermelho, melhora da hemoglobina, mielossupressão, produção de óxido nítrico e diminuição de moléculas de adesão. A Hidroxiuréia é a única terapia especificamente aprovada para anemia falciforme, estando reservada para pacientes com manifestações consideradas de moderadas a graves. Apesar dos bons resultados obtidos, cerca de 25% dos pacientes graves não apresentam melhora com este tratamento, o que tem estimulado a pesquisa de novos compostos (FIGUEIREDO, 2007)^a.

Frente a gravidade da doença falciforme, o Ministério da Saúde tem dado importantes passos para a melhoria da qualidade de vida e aumento de sobrevida da população (MARTINS; MORAES-SOUZA; SILVEIRA 2010).

Segundo Braga (2007) o acompanhamento ambulatorial visa não só a avaliação periódica dos diversos órgãos e sistemas, a fim de precocemente serem detectadas alterações, mas também a orientação do paciente e de seus familiares sobre a doença. A criação de vínculo dos pacientes e seus familiares com a equipe de saúde é fundamental, pois facilita a compreensão sobre a doença e conseqüentemente evita que os mesmos procurem diferentes hospitais, mantendo o acompanhamento em um único centro de referência.

6. CONCLUSÃO

A anemia falciforme é uma doença que afeta milhares de pessoas no mundo.

A anemia falciforme apresenta como manifestações clínicas características, a dor, anemia, infartos ósseos e pode gerar graves complicações.

Nas gestantes, a doença apresenta risco materno-fetal, sendo imprescindível acompanhamento interdisciplinar, visando minimizar as possíveis complicações desde a gravidez até o parto.

Juntamente com as variações genéticas de cada indivíduo, o nível socioeconômico e educacional, o diagnóstico precoce e acesso ao tratamento também são condições que afetam diretamente a evolução clínica da doença, posto que, até os dias de hoje, não tem cura.

É imprescindível que o paciente acometido da anemia falciforme tenha uma alimentação e nutrição de qualidade, disponha de saneamento básico e se possível evite o contato com as infecções, visando a melhoria da qualidade de vida do portador.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASLAN, M.; FREEMAN, BA. Redox - dependent impairment of vascular function in sickle cell disease. **Free Radic Biol Med.** 2007;43(11):1469-83.
- ATAGA, K.I.; ORRINGER, E.P. Hypercoagulability in sickle cell disease: A curious paradox. **Am J Med.** 2003;115(9):721-8.
- BRAGA, Josefina A. P.. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, Sept. 2007 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300009&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 20 Apr. 2011.
- BRUGNARA, C. Sickle cell disease: from membrane pathophysiology to novel therapies for prevention of erythrocyte dehydration. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2003;25(12):927-33.
- CANÇADO, M.A.; JESUS, J.A. A doença falciforme no Brasil. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 2007;29 (3):203-6
- CORDEIRO, Rosa Cândida; FERREIRA, Silvia Lúcia. Discriminação racial e de gênero em discursos de mulheres negras com anemia falciforme. **Esc. Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 2, June 2009 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452009000200016&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 Apr. 2011.
- DE PAIVA E SILVA, et al. A anemia falciforme como problema de saúde pública no Brasil. **Rev Saúde Pública** 1993;27:54-8.
- A. FIGUEIREDO, Maria Stella. Agentes indutores da síntese de hemoglobina fetal. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, Sept. 2007 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300024&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 20 Apr. 2011.
- B. FIGUEIREDO, Maria Stella. Fatores moduladores da gravidade da evolução clínica da anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 9, n. 3, Sept. 2007 Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300004&lng=en&nrm=iso Acesso em: 22 Apr. 2011.
- LAGUARDIA, Josué. No fio da navalha: anemia falciforme, raça e as implicações no cuidado à saúde. **Rev. Estud. Fem.**, Florianópolis, v. 14, n. 1, Apr. 2006. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-026X2006000100013&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 20 Apr. 2011.
- LOGGETTO, S.R. et al. Immunological disorders in Sickle Cell Disease. **Rev. Bras. Alerg. Imonupatol.** 1999;22:77-82.
- LONERGAN, G.J.; CLINE D.B.; ABBONDANZO S.L.: Sickle cell anemia. **Radiographics** 21:971-94, 2001.

LOUREIRO, M.M., ROZENFELD S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. **Rev Saúde Pública** 2005;39:943-9.

LUBIN, B.H. Sick cell disease and the endothelium. **N. Engl J Med.** 1997;337(22):1623-25.

MARTINS, Paulo Roberto Juliano; MORAES-SOUZA, Hélio; SILVEIRA, Talita Braga. Morbimortalidade em doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, n. 5, 2010 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000500010&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 20 Apr. 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes.** Brasília (DF): Anvisa 2002; 9-11.

MOUSINHO-RIBEIRO, Rita de Cassia et al . Importância da avaliação da hemoglobina fetal na clínica da anemia falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São José do Rio Preto, v. 30, n. 2, Apr. 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-8484200800020012&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 20 Apr. 2011.

MURAO, Mitiko; FERRAZ, Maria Helena C.. Traço falciforme: heterozigose para hemoglobina S. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, Sept. 2007 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300006&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 20 Apr. 2011.

NAOUM, P.C. **Hemoglobinopatias e Talassemias.** São Paulo, Editora Sarvier, 1997. 171p

NAOUM P.C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Rev bras hematol hemoter.** 2000; 22:05-22.

ROBERTS, I. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. **Br J Hematol.** 2003;120:177-86.

SECHNOG, J.B. et al. Sick cell disease: a general overview. **Neth J Med.** 2004; 62

STYPULKOWSKI, Jaíne B.; MANFREDINI, Vanusa. Alterações hemostáticas em pacientes com doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, n. 1, Feb. 2010 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000100014&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 20 Apr. 2011

TRAMPONT, P.; ROUDIER, M.; Andrea A.M. *et al.* The placental-umbilical unit in sickle cell disease pregnancy: a model for studying *in vivo* functional adjustments for hypoxia in humans. **Human Pathology.** 2004;35(11):1353-9.

WHO. **Medical eligibility criteria for contraceptive use. Third Edition, 2004. Reproductive Health and Research**, World Health Organization, Geneva.

YANAGUIZAWA, Matiko et al . Diagnóstico por imagem na avaliação da anemia falciforme. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 48, n. 2, Apr. 2008 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042008000200007&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 22 abril de 2011.

ZAGO, M.A. Anemia falciforme e doença falciforme. *In*: Ministério da Saúde. **Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população afro-descendente**. Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde; 2001.

ZAGO, Marco Antonio; PINTO, Ana Cristina Silva. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, Sept. 2007 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300003&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 20 Apr. 2011.

ZAGO, M.A.; FALCÃO , R.B., PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu; 2004: p. 285-95 / 1081

ZANETTE, Angela Maria D.. Gravidez e contracepção na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, Sept. 2007 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-848420070003000023&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 22 Apr. 2011.